

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 59-089616

(43)Date of publication of application : 23.05.1984

(51)Int.Cl.

A61K 9/08
// A61K 31/14
A61K 31/215
A61K 31/63

(21)Application number : 57-200074

(71)Applicant : LION CORP

(22)Date of filing : 15.11.1982

(72)Inventor : KOJIMA NOBUO
YOKOO TAKAO
SHINOZAKI YUKIKO

(54) EYE DROP

(57)Abstract:

PURPOSE: An eye drop showing highly antiseptic power with its small amount without damaging functions of eye drop and causing clouding, obtained by blending an eye drop containing a sulfamide and an organic amine with a quaternary ammonium salt and a para-hydroxybenzoic acid alkyl ester.

CONSTITUTION: An eye drop containing a sulfamide and an organic amine is blended with a soluble amount of a quaternary ammonium salt, preferably ≤ 6 ppm, especially 3W5ppm benzalkonium chloride, or benzethonium chloride based on total amount and 0.005W0.1wt%, especially 0.01W0.05 para-hydroxybenzoic acid alkyl ester, preferably butyl ester. The eye drop containing the sulfamide and the organic amine has preferably 7.5W9.0pH. Sulfamethoxazole, etc. is used as the sulfamide, the amount of it blended is 3W5wt% based on the total amount of eye drop, and the amount of the organic amine blended is preferably an amount to give a molar ratio of the sulfamide to the organic amine of (1:0.9)W(1:1.2).

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

⑫ 公開特許公報 (A)

昭59—89616

⑤ Int. Cl.³
A 61 K 9/08
// A 61 K 31/14
31/215
31/63

識別記号
A B L

A B L

庁内整理番号
7057—4C
7330—4C
7330—4C
7169—4C

⑬ 公開 昭和59年(1984)5月23日

発明の数 1
審査請求 未請求

(全 4 頁)

⑭ 点眼液

⑮ 特 願 昭57—200074
⑯ 出 願 昭57(1982)11月15日
⑰ 発 明 者 小島信雄
東京都杉並区阿佐谷南1—37—
3
⑱ 発 明 者 横尾孝男

春日部市増富360—2

⑲ 発 明 者 篠崎祐紀子
東京都杉並区本天沼1—4—10
⑳ 出 願 人 ライオン株式会社
東京都墨田区本所1丁目3番7
号
㉑ 代 理 人 弁理士 小島隆司

明 細 書

1. 発明の名称

点眼液

2. 特許請求の範囲

1. サルファ剤及び有機アミンを含有する点眼液に可溶性の第4級アンモニウム塩とパラハイドロキシ安息香酸アルキルエステルを配合してなることを特徴とする点眼液。

2. 第4級アンモニウム塩の配合量が2～6ppmである特許請求の範囲第1項記載の点眼液。

3. 発明の詳細な説明

本発明はスルファメトキサゾール等のサルファ剤を含有した点眼液に関し、更に詳述すると防腐力の優れたサルファ剤含有点眼液に関する。

従来、点眼液にスルファメトキサゾール等のサルファ剤を配合することは公知であり、またこの種のサルファ剤含有点眼液に防腐力を与えるため、パラハイドロキシ安息香酸ブチル等のパラハイドロキシ安息香酸アルキルエステルを添加することも公知である。しかしながら、パラハイドロキシ

安息香酸アルキルエステルを添加したサルファ剤含有点眼液の防腐力は高いものではなく、極めて不十分なものであつた。この場合、パラハイドロキシ安息香酸アルキルエステルの添加量を増やすことには溶解性、眼刺激などの点で問題があり、また一般の点眼液に通常使用される塩化ベンザルコニウムなどの第4級アンモニウム塩を配合するとスルファメトキサゾール等のサルファ剤と相互作用をおこして系を白濁化させ、またクロロブタノールはスルファメトキサゾール等のサルファ剤含有点眼液のPHが溶解度の関係でPH7.5以上と高いためにクロロブタノールの分解速度が速く、配合し得ない。このため、サルファ剤含有点眼液の機能を損なうことなく防腐力を効果的に高めることが要望されていた。

本発明者らは、上記事情に鑑み、サルファ剤含有点眼液の防腐力を向上させることについて鋭意研究を行なつた結果、サルファ剤に有機アミンを加えた系に対し、塩化ベンザルコニウム等の第4級アンモニウム塩を添加した場合、6ppm程度の

換くわずかな添加量では白濁が生ぜず、第4級アンモニウム塩が可溶化して透明な系を与えると共に、このような第4級アンモニウム塩が可溶化する極くわずかな使用量においても、この第4級アンモニウム塩をパラヒドロキシ安息香酸アルキルエステルと併用する場合には、これらをそれぞれ単独に用いる場合十分な防腐力を有しないにもかかわらず、第4級アンモニウム塩とパラヒドロキシ安息香酸アルキルエステルとが相乗的に作用し、サルファ剤含有点眼液の防腐力を著しく高めることを知見し、本発明をなすに至つたものである。

以下、本発明につき更に詳しく説明する。

本発明に係る点眼液は、サルファ剤、有機アミン、それに第4級アンモニウム塩及びパラヒドロキシ安息香酸アルキルエステルを含有してなるものである。

ここで、サルファ剤としては、スルファメトキサゾール、スルフィソキサゾール等が挙げられ、これらの1種又は2種以上が使用される。これら

3

ロキシ安息香酸アルキルエステルを配合するもので、これにより点眼液の防腐力を顕著に高めることができるものである。これに対し、第4級アンモニウム塩、パラヒドロキシ安息香酸アルキルエステルをそれぞれ単独で使用しても十分な防腐力を与えることができず、本発明の目的を達成し得ない（第4級アンモニウム塩を多量に配合することはサルファ剤点眼液の白濁化を招き、またパラヒドロキシ安息香酸アルキルエステルの多量使用は溶解性、眼刺激の点で好ましくない）。

ここで、第4級アンモニウム塩としては、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、セチルビリジニウムアンモニウムクロライドなどのアルキルビリジニウム塩、セチルトリメチルアンモニウムクロライドなどのモノ長鎖アルキルトリ短鎖アルキルアンモニウム塩等が挙げられ、これらの1種又は2種以上が使用されるが、特に塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウムが好ましく用いられる。また、パラヒドロキシ安息香酸アルキルエステルとしては、メチルエステル、エチルエ

のサルファ剤の配合量は特に制限されないが、通常点眼液全体の3～5%（重量/容量%、以下同じ）である。

また、有機アミンとしては、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン等が挙げられ、これらの1種又は2種以上が使用される。その配合量は、サルファ剤と有機アミンのモル比が1:0.9～1:1.2、特に1:1～1:1.1の範囲となる量とすることが好ましく、有機アミンを上記配合量範囲において使用することにより、サルファ剤の可溶化を可能にすると共に、第4級アンモニウム塩及びパラオキシ安息香酸エステルとともに優れた防腐力を与えるものである。

なお、サルファ剤に有機アミンを加えた本発明点眼液のPHは7.5～9.0とすることが好ましく、PHが低すぎるとサルファ剤の溶解度が減少して析出が生じ、PHが高すぎると点眼液としての安定性が損なわれる場合がある。

本発明の点眼液は、サルファ剤及び有機アミンを含む系に第4級アンモニウム塩及びパラハイド

4

ステル、プロピルエステル、ブチルエステル等が挙げられ、これらの1種又は2種以上が使用されるが、特にブチルエステルが好ましく用いられる。

第4級アンモニウム塩の配合量は点眼液に対する可溶量であり、サルファ剤、有機アミンの種類や配合量、第4級アンモニウム塩の種類等により相違するが、0 ppm以下、特に3～5 ppmとすることが好ましく、このような少量の使用でもパラヒドロキシ安息香酸アルキルエステルとの併用で十分高い防腐力を与える。またパラヒドロキシ安息香酸アルキルエステルの配合量は全体の0.005～0.1%、特に0.01～0.05%とすることが好ましい。

本発明の点眼液には、更に必要に応じ、サルファ剤に加えてグリチルリチン酸ジカリウム、塩酸ジフェンヒドラミン、アスパラギン酸カリウム、アミノエチルスルホン酸、 α -アミノカプロン酸、マレイン酸クロルフエニラミン、メチル硫酸ネオスチグミン等を配合することができ、また塩化ナトリウム、塩化カリウムなどの等張化剤、多

仙アルコール、非イオン系界面活性剤などの溶解補助剤、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの高分子添加剤等を配合することもできる。

以下、実施例と比較例を示し、本発明を具体的に説明するが、本発明は下記の実施例に限定されるものではない。

(実施例1～2、比較例1～3)

第1表に示す処方 of 点眼液を調製し(なお表中%はいずれも重量/容積%を示す)、その外観及びpHを調べた。結果を第1表に併記する。

なお、外観は点眼液が透明である(○)か、白濁している(X)かを指標として評価した。

次に、第2表に示す処方 of 点眼液を調製、戸迫し、その各種微生物に対する抗菌力を調べ、抗菌力から防腐力を判定した。抗菌力試験は石炭の防腐力試験法(液体培地法)(医薬品研究(日本公定書協会) Vol. 4, No. 2, P177 (1973))に準じて行ない、結果は微生物の死滅時間で表わした。ま

7

8

第1表

	処方1	処方2	処方3	処方4	処方5
スルファメトキサゾール	4%	4%	4%	4%	4%
モノエタノールアミン	0.99%	0.99%	0.99%	0.99%	0.99%
塩化ベンザルコニウム	10ppm	7ppm	6ppm	5ppm	-
水	残	残	残	残	残
計	100%	100%	100%	100%	100%
pH	8.27	8.23	8.25	8.26	8.24
外観	X	X	○	○	○

9

第2表

	比較例1	比較例2	比較例3	実施例1	実施例2
スルファメトキサゾール	4%	4%	4%	4%	4%
モノエタノールアミン	0.99%	0.99%	0.99%	0.99%	0.99%
ペラハイドロキシ安息香酸アチル	-	0.01%	-	0.01%	0.01%
塩化ベンザルコニウム	-	-	5ppm	5ppm	3ppm
水	残	残	残	残	残
計	100%	100%	100%	100%	100%
pH	8.24	8.25	8.26	8.25	8.25
抗菌力 (死滅時間)	縁菌 24時間	3時間	6時間	3時間	3時間
	黒カビ >14日	>14日	>14日	3日	3日
	カンジタ >14日	14日	14日	3日	3日
	大腸菌 24時間	6時間	24時間	3時間	3時間
	フドウ球菌 14日	14日	14日	3日	3日
防腐力判定結果	X	X	X	○	○

10

第1表の結果から、スルファメトキサゾール
(サルファ剤)に有機アミンを加えた系に対して
は、塩化ベンザルコニウムを添加量6 ppm以下の
割合で配合しても白濁が生ぜず、また第2表から
塩化ベンザルコニウムをバラハイドロキシ安息香
酸ブチルと併用することにより塩化ベンザルコニ
ウムの使用量が5 ppm程度の非常に少量であつても
顕著で十分な防腐力を有することが知見された。

〔実施例3〕

塩化ベンザルコニウムを塩化ベンゼトニウムと
したほかは実施例1と同処方 of 点眼液を調製した。

この点眼液の防腐力は、実施例1と同様に十分
満足できるものであつた。

〔実施例4〕

下記処方の点眼液を調製した。

スルファメトキサゾール	4	%
モノエタノールアミン	0.99	〃
バラハイドロキシ安息香酸メチル	0.026	〃
バラハイドロキシ安息香酸プロピル	0.014	〃
塩化ベンザルコニウム	5	ppm

11

水	残
	100 %
pH	8.25

この点眼液の防腐力も実施例1と同様に十分満
足できるものであつた。

出願人 ライオン株式会社

代理人 弁理士 小 島 隆 司

12